ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1964 N° 29

Contribution à l'Etude d'un Nouvel Antibiotique : la Demethylchlortetracycline

(la Mexocine)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

LASSOUED (Abdallah)

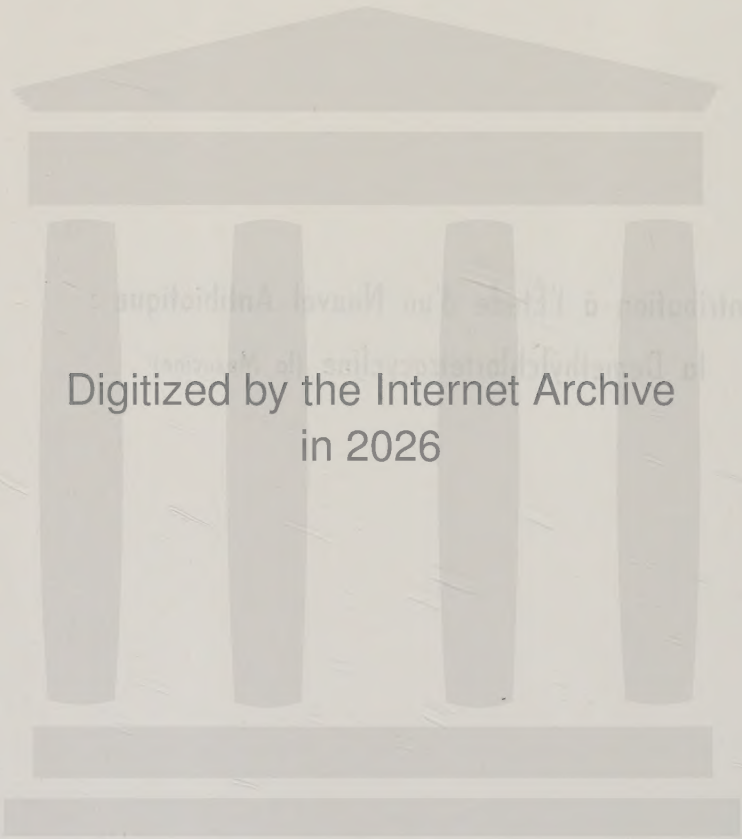
Né le 2 Novembre 1935 à EL GUETTAR (Tunisie)

JURY
- *Président :* M. ANDRIEU Professeur à la Faculté de Médecine.
- *Assesseurs :* M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire.
- *Assesseurs :* M. TOURNUT, Profeseur à l'École Nationale Vétérinaire.

Imprimerie Ouvrière
6, Rue Bayard
Toulouse

1964

Contribution à l'Étude d'un Nouvel Antibiotique : la Demethylchlortetracycline (la Mexocine)


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0040

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1964 **N° 29**

Contribution à l'Etude d'un Nouvel Antibiotique : la Demethylchlortetracycline

(la Mexocine)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

LASSOUED (Abdallah)

Né le 2 Novembre 1935 à EL GUETTAR (Tunisie)

JURY
- *Président :* M. ANDRIEU Professeur à la Faculté de Médecine.
- *Assesseurs :* M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire.
- *Assesseurs :* M. TOURNUT, Profeseur à l'École Nationale Vétérinaire.

Imprimerie Ouvrière
6, Rue Bayard
Toulouse

1964

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur. . . . . MM. : PONS.
Professeur honoraire. . . . . LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Chaire de Pharmacie - Toxicologie. . . . . . GODFRAIN.
Pharmacie et Toxicologie.

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales. RICO.
Physique et Chimie Biologiques et Médicales.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques. . . . . . PAVAUX
Anatomie descriptive. — Extérieur.
Anatomie appliquée.

Chaire de Physiologie - Thérapeutique. . . . . . PIERRE.
Physiologie. — Thérapeutique et Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique. . . . . . LOMBARD.
Histologie et Embryologie. — Anatomie Pathologique.

Chaire d'Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires. . . . . . LABIE.
Inspection des Viandes. — Inspection du Lait.

Chaire de Parasitologie. . . . . . BRIZARD
Zoologie appliquée. — Parasitologie externe. — Parasitologie interne. — Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores. . . . . . DARRASPEN
Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores. — Législation Vétérinaire. — Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour. . . . . . TOURNUT.
Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour. — Clinique. — Clinique externe.

Chaire de Pathologie Chirurgicale. . . . . . COULON.
Technique chirurgicale. — Pathologie chirurgicale. — Clinique.

Chaire de Pathologie de la Reproduction. . . . . . BERTHELON
Pathologie de la Reproduction. — Obstétrique. — Clinique.

Chaire de Pathologie des Maladies Contagieuses. . . . . . SAURAT.
Microbiologie. — Immunologie. — Maladies contagieuses. — Police sanitaire.

Chaire de Zootechnie. . . . . . PONS.
Ethnologie. — Hygiène. — Zootechnie. — Economie Rurale.

Chaire d'Alimentation. . . . . . FALIU.
Botanique appliquée. — Agronomie. — Alimentation.

MAITRE DE CONFERENCES

Microbiologie. — Immunologie. — Maladies contagieuses. — Police Sanitaire. . . . . LAUTIE.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie Médicale. — Législation Vétérinaire. . . . . LESCURE, Agrégé.
Pharmacie. — Toxicologie. . . . . MILHAUD, Agrégé.
Pathologie Chirurgicale. . . . . CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction. . . . . ROYAL.
Physiologie. — Thérapeutique. . . . . FARGEAS.
Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour. . . . . ESPINASSE.
Alimentation. . . . . GRIESS.

COURS COMPLEMENTAIRES. — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Droit Vétérinaire. . . . . LINON.
Botanique. . . . . MORQUER.
Pisciculture. . . . . SECONDAT.
Agronomie. . . . . BRISEBOIS.
Economie Rurale. . . . . SIMONIN.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924)

A MA FIANCEE

A MES PARENTS

A MES SŒURS ET FRERE

Pour les sacrifices qu'ils se sont imposés et les encouragements qu'ils m'ont prodigués.

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dont la présence à notre Jury de thèse est, pour nous l'honneur, la consécration d'études où il nous a dispensé de précieux enseignements,

L'expression de notre très respectueuse admiration pour sa paternelle bienveillance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURNUT

DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Qui nous a fait le grand honneur de participer au Jury de thèse,

Expression de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

Hommages respectueux.

Nous remercions vivement la Société « SPECIA » qui a mis gracieusement à notre disposition documentation et médicaments.

INTRODUCTION

La découverte de la Chlortétracycline (Auréomycine) par Duggar, a conduit à une recherche systématique de souches nouvelles de l'organisme producteur : Streptomycès auréofaciens A 377.

Au cours de cette étude, l'attention fut attirée par une souche mutante de stroptomycès auréofaciens produisant à côté d'une faible quantité de chlortétracycline et de tétracycline, une teneur élevée d'un antibiotique nouveau dont l'activité *in vitro* sur staphilococus auréus était supérieure à celle de la tétracycline.

Mac Cormick et Webb identifièrent cet antibiotique nouveau et montrèrent qu'il s'agit d'un dérivé demethylé en position 6 de la chlortétracycline ou demethylchlortétracycline.

Expérimentée ensuite dans les laboratoires de « Spécia », la démethylchlortétracycline a été retenue pour l'usage thérapeutique moderne et commercialisée sous le nom de « Mexocine ».

La Mexocine a depuis fait ses preuves en médecine humaine et a donné des résultats extrêmement intéressants et satisfaisants. C'est pour ces raisons que nous avons tenu dans cette thèse de doctorat à faire connaître les résultats qu'il a donnés en clinique vétérinaire.

Nous allons donc essayer sur la base des observations que nous avons recueillies et en nous référant à une documentation colligée dans la littérature mondiale, de définir les caractéristiques essentielles et ce qu'il est possible d'attendre de ce nouvel antibiotique dans la pratique médicale journalière.

PLAN D'ÉTUDE

Notre plan d'étude comprendra quatre grands chapitres :

— Chapitre 1 : La déméthylchlortétracycline : Propriétés physiques, chimiques, métabolisme.

— Chapitre 2 : Activité antibactérienne de la déméthylchlortétracycline.

— Chapitre 3 : Posologie, voie d'administration, toxicité.

— Chapitre 4 : *a*) Observations recueillies dans le service de clinique médicale.

b) Observations diverses.

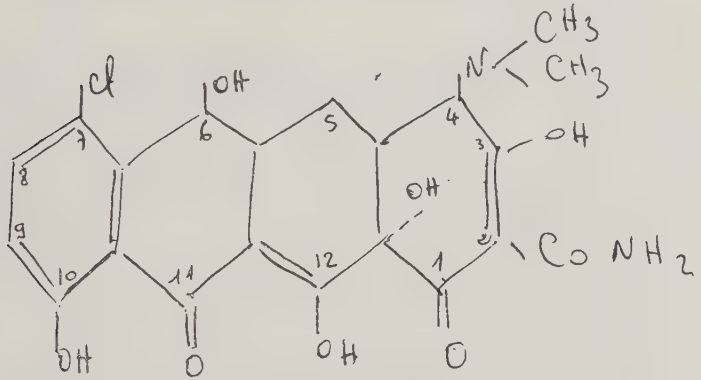
CHAPITRE I

LA DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La Mexocine, déméthylchlortétracycline ou DMCT, est un antibiotique extrait des jus de fermentation d'une souche mutante de stroptomycès auréofaciens A 377.

La formule développée est la suivante :



SYNONYMIE

A la formule développée ci-dessus, correspond la dénomination scientifique suivante :

Carbamoyl - 2 dimethylamino - 4 dioxo-I, II chloro 7, pentahydroxy-3, 6, 10, 12, 12a, tétrahydro-4, 4a, 5, 5a, naphtacène.

Plus simplement on peut également l'appeler :

— Chloro-7 déméthyl 6-tétracycline ;

— Déméthyl-6 chlortétracycline ;

— Déméthyl-6 auréomycine ;

— Mexocine.

En thérapeutique, deux formes peuvent être utilisées, soit la base, soit la monochlorhydrate.

La déméthylchlortétracycline a été identifiée par Mac Cormick et Webb, le pouvoir bactéricide *in vitro* fut signalé en premier lieu à l'étranger et a fait l'objet d'un numéro spécial de Garrod L.P. et *W*aterworth P. dans *Antibiotics Annual.*

PROPRIETES PHYSIQUES

1. *Base*

La déméthylchlortétracycline est une poudre fine, jaune et inodore.

Son point de fusion est de : 190-200° C.

Solubilité à 20° :

— eau : pratiquement insoluble ;

— éthanol : légèrement soluble.

2. *Mono-Chlorhydrate*

Est une poudre fine, jaune paille, inodore.

Son point de fusion est de : 260° C.

Non hygroscopique.

Solubilités vers 20° :

— eau : soluble ;

— éthanol : légèrement soluble ;

— acétone : pratiquement insoluble.

PROPPRIETES CHIMIQUES

1. *Réactions communes à la déméthylchlortétracycline, à l'auréomycine, à la tétracycline et à leurs cholrydrates avec :*

— Réactif de Mayer : précipité jaune soufre.

— Récatif de Dragendorff : précipité brun.

2. *Réactions distinctives entre la déméthylchlortétracycline, l'auréomycine, la tétracycline et leurs cholrydrates :*

Avec le réactif d'Ehrlich on obtient les réactions suivantes :

— Déméthylchlortétracycline : solution incomplète, liqueur surnageante, jaune pâle.

— Auéromycine : solution incomplète, liqueur surnageante, jaune d'or.

— Tétracycline : solution jaune foncé.

ACTION DU CHLORURE DE ZINC :

On obtient les réactions suivantes :

— Déméthylchlortétracycline : solution jaune clair.

— Auéromycine : solution jaune foncé.

— Tétracycline : solution jaune foncé.

Après refroidissement, les solutions d'auréomycine et de tétracycline présentent un précipité orangé abondant, tandis que la solution de déméthylchlortétracycline est seulement légèrement trouble.

METABOLISME DE LA MEXOCINE

Avant d'entamer l'étude pharmacologique, jetons un coup d'œil sur la technique de dosage.

1. TECHNIQUE

DE DOSAGE DE LA DÉMÉTHYLCHLORTÉTRACYCLINE :

a) *Principe de la méthode :*

Le dosage bactériologique se fait sur plaques de gélose par la méthode de diffusion en employant comme organisme d'essai : SARCINA LUTEA ATCC 9341.

b) *Matériel :*

— Boîtes de Pétri de 100 mm. de diamètre, à fond rigoureusement plat.

— Anneaux en acier inoxydable ou en stéatite de 8 mm. de hauteur, 6 mm. de diamètre intérieur et 8 mm. de diamètre extérieur.

c) *Dosage :* Lecture et calcul :

Le dosage nécessite la préparation de deux solutions :

— Une solution étalon en quantité suffisante pour être placée sur toutes les boîtes de dosage et titrant 5 μg/ml.

— Une solution échantillon à doser : à titre voisin de la solution de référence à 5 μg/ml.

Une fois les solutions préparées, il suffit de répartir dans dix boîtes les solutions étalons pour pouvoir établir une courbe de référence.

Dans une série de quatre boîtes de dosage, placer ensuite dans trois anneaux par boîte la solution de référence et en alternant dans les autres anneaux la solution échantillon.

Placer les boîtes à l'étuve à 30° pendant 16 à 18 heures. Ce temps écoulé, il suffit de mesurer le diamètre des zones d'inhibition et tracer la courbe étalon en portant en abcisses les logarithmes des concentrations et en ordonnées les diamètres mesurés.

Pour la commodité de l'exposé, nous avons omis volontairement de parler des techniques de préparation de la solution « étalon » et de la solution « échantillon ». Ces techniques, ainsi que la détermination du titre de la solution échantillon, relèvent du domaine du laboratoire et sont d'ailleurs largement exposées dans la revue *Antibiotics Annual* 1959-1960.

2. ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Une fois administré, le médicament va subir une série de réactions métaboliques pour aller diffuser dans certains tissus et organes avec une concentration variable avec la dose.

1. *Absorption digestive :* La déméthylchlortétracycline s'administre par la voie buccale.

   Après administration, l'absorption de cet antibiotique n'est pas totale, une fraction de la dose ingérée parvient dans la circulation pour être distribuée à travers l'organisme. En effet, il peut y avoir destruction partielle par l'acidité gastrique des enzymes digestifs ou microbiens.

Néanmoins, un taux thérapeutique efficace est obtenu dans le sang en 2 à 3 heures après administration buccale d'une dose unique de déméthylchlor tétracycline. Donc cette absorption est nettement rapide.

Kuck N.A. et Redin G.S. ont étudié les concentrations sériques après administration buccale d'une dose unique de 25 mg. par kg. de chacune des trois tétracyclines :

— Chlortétracycline ;

— Tétracycline ;

— Déméthylchlortétracycline.

Ces études ont été faites sur les chiens et ont montré que :

— La déméthylchlortétracycline et la tétracycline donnent des taux sanguins plus élevées que la chlortétracycline.

— C'est après ingestion de la déméthylchlortétracycline que le taux sanguin baisse le plus lentement : d'où effet antibiotique plus prolongé que celui des autres représentants de la série.

Cette étude des concentrations sériques est objectivée par les courbes de la figure 1 ci-contre :

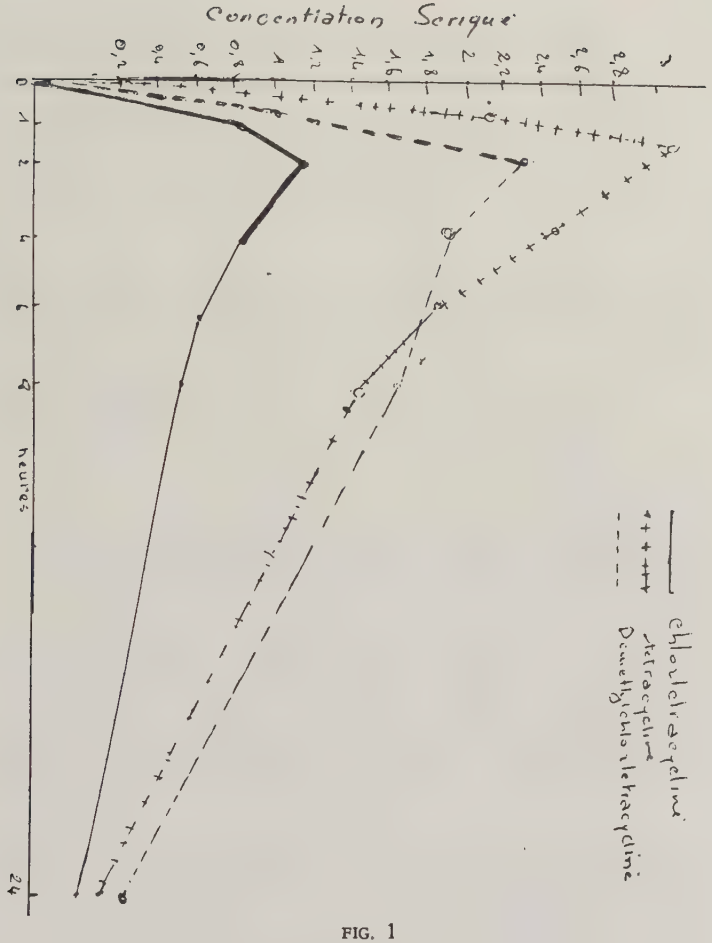


FIG. 1

Taux sanguins moyens obtenus avec chacune des trois tétracyclines après administration buccale chez le chien d'une dose unique de 25 mg./kg.

2. *Distribution :* Les modalités de l'action bactériostatique de la déméthylchlortétracycline dépendent des possibilités de pénétration de cette substance dans les divers tissus.

Les résultats obtenus dans ce domaine sont encore un peu disparates. Pour certains auteurs, il semble que la chlortétracycline et la déméthychlortétracycline aient une affinité particulière pour le foie et feraient l'objet d'un cycle entéro-hépatique d'une part et d'un cycle hémo-entérique d'autre part.

3. *Elimination et excrétion :* Les antibiotiques sont plus ou moins rapidement excrétés par diverses voies : le rein constitue en général le principal émonctoire. Mais il y a aussi fréquemment une excrétion dans la bile (notamment de la chlortétracycline).

En ce qui concerne la déméthylchlortétracycline, l'étude des concentrations urinaires montre que :

Les trois tétracyclines (chlortétracycline, tétracycline, déméthylchlortétracycline), passent rapidement dans l'urine à des taux élevés, ceux de la tétracycline et de la déméthylchlortétracycline restant plus importants que ceux de la tétracycline.

— La déméthylchlortétracycline est des trois antibiotiques celui qui donne dans l'urine l'activité la plus persistante.

— La déméthylchlortétracycline circule dans l'urine à un taux beaucoup ylus élevé que celui de la chlortétracycline.

Cette étude est objectivée par les courbes de la figure 2 ci-dessous :

L'élimination de la déméthylchlortétracycline se fait donc essentiellement par les urines.

CONCLUSION DU PREMIER CHAPITRE

De cette étude préliminaire, il ressort que :

— La déméthylchlortétracycline marque un réel progrès sur les autres antibiotiques du groupe des tétracyclines.

En effet :

Sa grande stabilité physico-chimique jointe à la faiblesse et à la lenteur de son excrétion rénale conditionnent le maintien d'une concentration importante d'antibiotique dans la circulation sanguine pendant plus de 12 heures.

De ce fait, l'administration du médicament, en deux prises journalières seulement, est suffisante pour maintenir en permanence le taux sanguin au niveau du seuil thérapeutique.

Cette administration bi-quotidienne est d'un incontestable intérêt, en particulier chez l'enfant et chez les petits animaux domestiques.

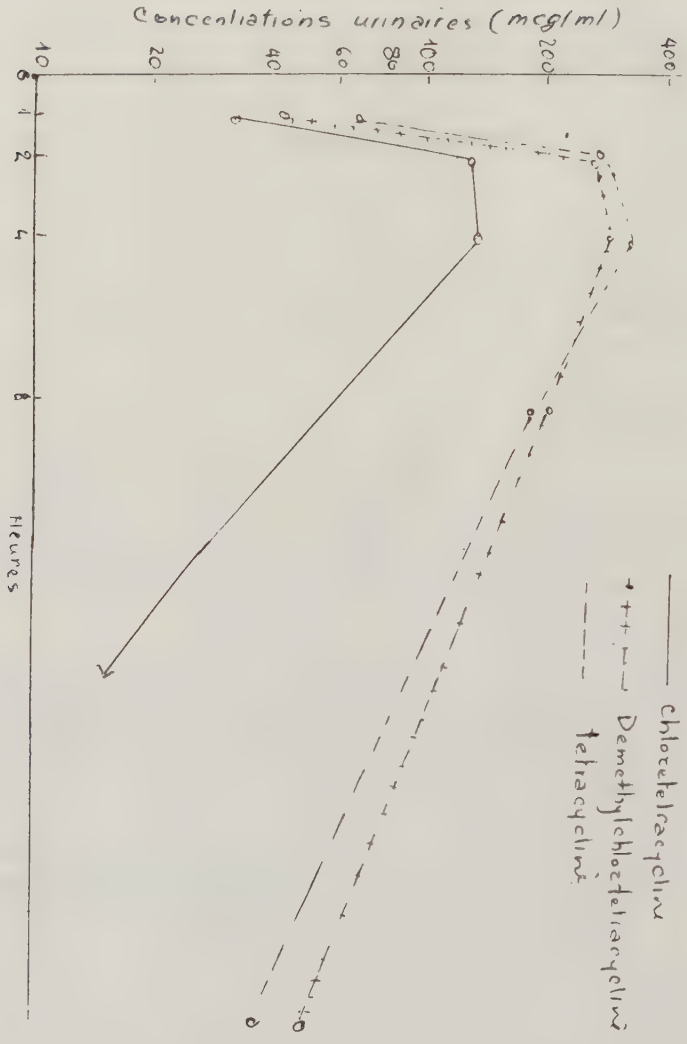


FIG. 2

Taux urinaires moyens obtenus avec chacune des trois tétracyclines après administration buccale d'une dose unique de 25 mg./kg.

CHAPITRE II

ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE DE LA MEXOCINE

Après cette brève étude du métabolisme de la Mexocine, étude du reste intéressante et indispensable pour la connaissance du nouvel antibiotique, nous allons essayer dans ce deuxième chapitre d'étudier l'activité antibactérienne, l'efficacité de la Mexocine.

Les essais *in vitro* de TE-WEN-CHANG (Boston), et *in vivo* de N.A. KUCK (New-York), ainsi que les essais cliniques que nous avons poursuivis pendant de nombreux mois dans le service de clinique médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse et ceux d'un grand nombre de cliniciens et de chercheurs ont permis de mettre en évidence une activité antibactérienne étendue sur un très grand nombre de germes.

1. *Spectre antibactérien :* Le spectre antibactérien de la déméthylchlortétracycline est qualitativement superposable à celui des autres tétracyclines, mais elle posède toutefois, dans les tests de sensibilité des micro-organismes une activité quantitativement plus importante que celle des autres tétracyclines à l'égard d'un grand nombre de germes sensibles aux tétracyclines.

   HIRSCH et FINLAND ont testé par la méthode de dilution sur gélose, la sensibilité de 861 souches pathogènes (appartenant à 15 germes ou espèces de bactéries).

A l'égard de la tétracycline, de la chlortétracycline, de l'oxytétracycline et de la déméthylchlortétracycline, de cette éude comparative, il ressort que :

— Par rapport à la chlortétracycline, la Mexocine est la plus active sur la majorité des souches étudiées.

— Par rapport à l'oxytétracycline, la Mexocine a une activité égale à 45 % des souches et s'avère plus efficace sur la majorité des autres.

— Par rapport à la tétracycline, la Mexicine est plus active sur la majorité des souches.

2. *Pouvoir bactéricide in vitro :* Garrod L.P. et Waterworth ont étudié le pouvoir bactéricide *in vitro* de la déméthylchlortétracycline comparativement à la chlortétracycline sur staphilocoque doré (*Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 440-460).

La courbe ci-contre (fig. 3) indique les résultats des numérations des germes vivants sous l'influence de 0,5 mg./ml. et 5 mcg./ml. de déméthylchlortétracycline ou de chlortétracycline en fonction du temps.

Elle permet de voir que la concentration la plus faible (5 mcg./ml.) cesse d'exercer son pouvoir bactéricide après la 6^{e} heure, la croissance du microorganisme repartant entre la 24^{e} et la 36^{e} heure.

Elle permet de constater également que la concentration la plus forte (5 mcg./ml.) de chlortétra-

cycline garde un pouvoir bactéricide après la 24e heure et qu'après une phase de croissance ralentie, la pousse du micro-organime reprend franchement après la 50e heure.

Par contre, la courbe de déméthylchlortétracycline impossible à distinguer aux premières heures, de celle de la chlortétracycline, traduit par la suite un pouvoir bactéricide complet de cet antibiotique, allant jusqu'à la stérilisation totale de la culture microbienne, et cela par la plus petite concentration (0,5 mcg./ml.) essayée.

Cette expérience confirme l'action particulièrement puissante de la déméthylchlortétracycline sur le staphylocoque doré.

3. *Activité in vivo :* Les essais portant sur l'effet préventif et curatif vis-à-vis des infections expérimentales de l'animal de laboratoire ont confirmé l'activité antimicrobienne certaine de la déméthylchlorétracycline.

La déméthylchlortétracycline se montre particulièrement efficace vis-à-vis des germes suivants :

— Streptocoques,
— Entérocoques,
— Staphylocoques,
— Pneumocoques,
— Escherichia coli,
— Bacilles G, du groupe des coliformes,
— Brucella melitensis.

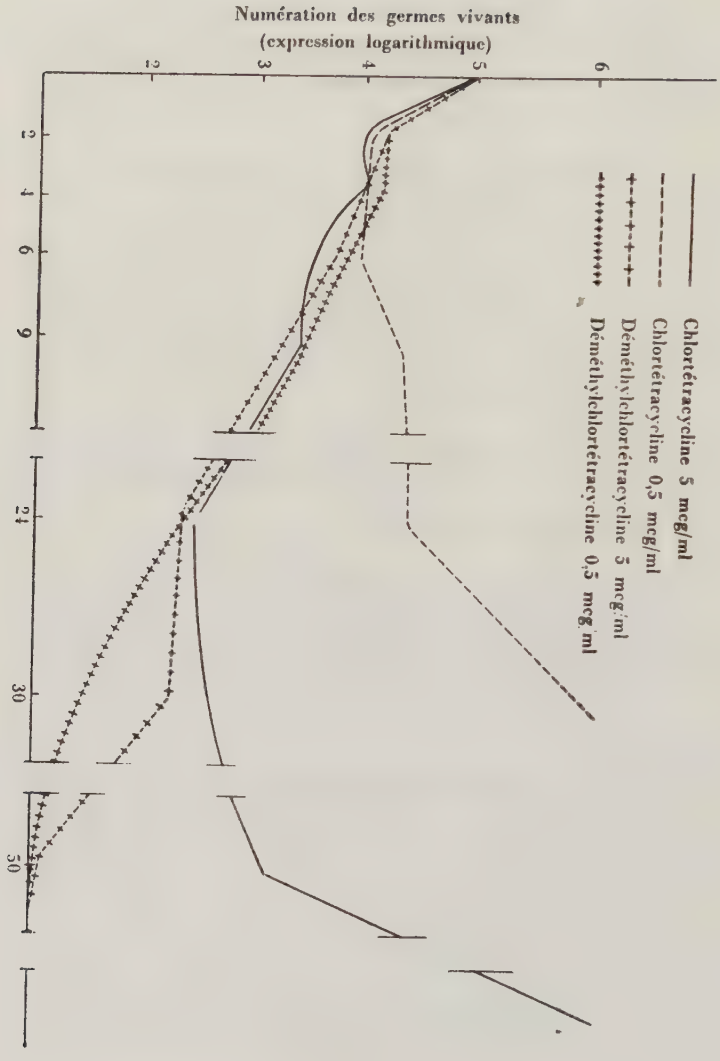


FIG. 3

D'après les travaux du Docteur JOUANNOT, de l'hôpital Charles-Nicolles de Rouen, il semble que :

— L'activité de la déméthychlortétracycline soit surtout manifeste sur les entérocoques (90 %), les streptocoques (62 %), les staphylocoques (59 %). Les coliformes ne sont sensibles que dans 50 % des cas environ.

N.A. Kuck et G.S. Redin (New-York) ont également étudié l'activité *in vivo* de la Mexocine et ont montré qu'elle est deux fois plus efficace que la tétracycline contre les staphylocoques Smith.

Par contre, la déméthylchlortétracycline se montre aussi efficace contre les streptocoques, les pneumocoques et klebsialla que la tétracycline.

En conclusion, nous pensons avec le Docteur Jouannot que les trois antibiotiques peuvent être présentés sous une certaine hiérarchie :

— Déméthychlortétracycline,

— Tétracycline,

— Auéromycine.

4. *Vérification clinique :* Pour la commodité de l'exposé et vu la grande et nette activité de la déméthyclortétracycline sur les voies respiratoires, nous présentons successivement trois rubriques :

— Action de la Mexocine sur les infections bactériennes en général ;

— Action de la Mexocine sur les infections respiratoires en particulier ;

— Enfin, dans un troisième paragraphe, nous

mentionnons nos observations concernant les maladies virales.

A) Infections bactériennes en général : Nous avons déjà vu dans le chapitre « Action *in vivo* » que la Mexocine s'attaque efficacement aux entérocoques, aux streptocoques et aux staphylocoques.

Essayons donc de voir l'action de cet antibiotique dans les infections bactériennes.

a) *Infections urinaires :* Roberts M.S., Seneca H. et différents autres auteurs, signalent avoir obtenu des résultats satisfaisants dans le traitement des infections génito-urinaires par la Mexocine.

b) *Infections intestinales :* Des observations de stérilisation de selles par la Mexocine au cours de dysenteries bacillaires et diverses salmonelloses ont été publiées.

L'action de ce nouvel antibiotique est bien appréciée dans les diverticulites, les colites, les diarrhées aiguës fébriles.

Nous avons essayé la Mexocine sur quelques sujets présentant une gastro-entérite ou une entérite en général, au bout de deux à six jours tout rentrait dans l'ordre.

c) *Infections oto-rhino-laryngologiques :* La déméthychlortétracycline fut mise à l'épreuve lors d'infection des voies respiratoires supérieures, de l'oreille et des sinus.

Dans l'état actuel de l'expérimentation clinique, on peut lui assigner les principales indications :

— Otites suppurées,

— Affections respiratoires suppurées.

D'après les observations que nous avons recueillies, nous nous sommes rendu compte que les résultats sont particulièrement intéressants lors d'infection aiguë, laryngée, trachéale, bronchique et trachéobronchique.

d) *Autres infections : affections dermatologiques :* Kanof N.B. et Blaus ont obtenu des résultats satisfaisants dans le traitement d'une dermatose pustuleuse avec la Mexocine par voie orale (*Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 660).

B) Infections respiratoires : *En particulier :* dans le cadre des infections respiratoires, la déméthylchortétracycline trouve son champ d'application idéal.

— Le Docteur Jouannot, de l'hôpital Charles-Nicolles, de Rouen, a utilisé la déméthylchlortétracycline dans huit cas se répartissant comme suit :

— 7 cas de pneumopathie aiguë ;

— 1 cas de surinfection de pneumopathie chronique ;

et a obtenu 7 guérisons sur 8. Le seul échec réel concerne une pneumopathie aiguë chez un éthylique.

— Au cours de nos essais thérapeutiques, nous avons accordé une importance particulière aux infections dont les signes et les symptômes traduisent :

— La pneumonie

— ou la bronchopneumonie.

Nous avons constaté que l'action de la déméthylchlortétracycline est la plus souvent remarquable sur la fièvre et les manifestations respiratoires (dyspnée, râles, expectoration).

La chute thermique est souvent spectaculaire, l'apyrexie est souvent acquise au bout de 24 heures de traitement.

Bien entendu, les signes fonctionnels et cliniques s'amendent en six à huit jours.

La Mexocine a donné également de bons résultats dans le traitement des bronchopathies.

En effet, dans ce domaine, elle rend autant de services que les antibiotiques usuels.

C) Maladies virales et piroplasmoses : Les antibiotiques substances d'origine naturelle sélectionnées sur la base de leurs activité antibactériennes ou antifongiques, ont été mis à l'épreuve également sur les viroses et la piroplasmose.

Nous avons mis en œuvre la déméthylchlortétracycline dans ces affections parce qu'elles s'accompagnent de phénomènes fébriles et de manifestations respiratoires.

— *Maladies virales :* Dans ce paragraphe, nous allons voir deux maladies virales très fréquentes et sur lesquelles nous avons essayé la déméthylchlortétracycline. Ces deux maladies sont :

a) *Maladie du jeune âge :*

C'est une maladie virale bien connue cliniquement, la Mexocine amène une baise thermique et une amélioration de l'état général. Malheureusement, l'emploi de la déméthylchlortétracycline dans le traitement de la maladie du jeune âge n'est justifiée que pour lutter sur les phénomènes secondaires dus à l'intervention des germes de sortie. L'administration de la Mexocine à titre prophylaxique trouve ici sa signification. La déméthylchlorétracycline ne peut rien contre le virus causal.

b) *Rhino-amygdalite contagieuse :*

C'est une maladie virale très contagieuse et redoutable par ses complications nerveuses. Elle se traduit souvent par de la bronchite capillaire ou de la broncho-pneumonie. Nous citons les cas particulièrement intéressants de chiens traités précocement et où la température est restée élevée et constante malgré un traitement à la pénicilline. Nous sommes alors intervenus pendant six jours à raison de deux comprimés de Mexocine par jour. Nous avons assisté à une baisse de la

température et à une amélioration nette de l'état général.

— Piroplasmose : Maladie parasitaire très répandue et très grave. La maladie s'accompagne la plupart du temps par une très forte élévation thermique (41°-42°), un abattement consécutif, un syndrome hémolytique (hémoglobinurie et subictère) et souvent dans les formes atypiques de troubles de plusieurs appareils et essentiellement de l'appareil respiratoire. Dans les cas où nous sommes intervenus, nous n'avons eu aucun résultat franchement positif, et souvent nous avons été obligés d'interrompre le traitement à base de Mexocine pour entreprendre le traitement spécifique.

Nous avons noté une baisse de température presque toujours assez tardive, un amendement des signes respiratoires mais jamais une guérison nette et définitive.

— En conclusion : Il découle de nos observations que la Mexocine a une action certaine sur les germes de sortie ; elle peut donner des résultats là où la pénicilline a échoué, mais malheureusement, quand les complications nerveuses ont déjà fait leur apparition, la déméthylchlortétracycline n'amène jamais de guérison.

L'emploi de la Mexocine n'est justifié que pour lutter contre une infection bactérienne ou fongique concomitante à titre plus exceptionnel lorsque

les conséquences d'une infection secondaire sont à redouter.

Son administration à titre prophylaxique peut être justifiée.

CHAPITRE III

POSOLOGIE — VOIE D'ADMINISTRATION TOXICITE

1. POSOLOGIE

La détermination de la posologie de la Mexocine s'inspire de deux notions fondamentales :

La déméthylchlortétracycline est douée d'une activité thérapeutique au moins égale à celle des autres tétracyclines, pour une posologie nettement plus faible, de sorte que : 600 mg. de Mexocine équivalent à 1 gr. des autres tétracyclines.

Sa plus grande durée d'action antibiotique permet d'administrer la dose quotidienne en deux prises seulement :

— La posologie est établie en fonction du poids, de l'âge, de la sévérité des cas et est sur la base de 10 à 15 mg. par kilo et par jour.

Le tableau suivant résume les doses :

POIDS	DOSES	PRESCRIPTIONS CORRESPONDANTES
5 kg.	75 mg.	15 gouttes matin et soir
10 kg.	120 mg.	25 gouttes matin et soir
15 kg.	180 mg.	3 cuillmes. matin et soir
20 kg.	240 mg.	4 cuillmes. matin et soir
30 kg.	360 mg.	6 cuillmes. matin et soir

La durée du traitement est évidemment variable. Dans les affections aiguës, après la disparition des symptômes et la baisse de la température, le traitement sera encore poursuivi un à trois jours avant d'être suspendu. Dans les affections à évolution plus lente, la durée du traitement pourra atteindre six semaines, parfois davantage.

2. VOIE D'ADMINISTRATION ET PRESENTATION

La Mexocine s'administre par voie buccale, le médicament étant présenté en comprimés dosés à 150 mg. Lorsque l'animal refuse de prendre le médicament ou s'il présente des efforts de vomissement, il ne faut pas insister. Il faut alors faire dissoudre les comprimés dans un peu d'eau sucrée que l'animal ingère sans difficultés. Ceci prévient en outre les accidents de bronchopneumonie gangréneuses par corps étranger. Il existe également des gouttes sous forme de solution à 6 % (1 goutte = 2,5 mg.) et sous forme de sirop à 15 mg./ml.

3. TOLERANCE : TOXICITE

L'étude de la tolérance et de la toxicité de la Mexocine chez nos animaux domestiques a fait l'objet de nombreux travaux : Duke C.J., Finland M., Hirsch H.A., Fujir (*Antibiotics Annual*) ont montré la rareté des réactions secondaires imputables aux doses usuelles de la Mexocine.

C'est ainsi qu'aucune intolérance n'a été constatée par Duke et collaborateurs au cours du traitement de 32 cas de pneumonie aiguë, et par Maronell et Prigot chez

63 malades atteints de gonococcie, par Fringold chez 13 sujets atteints d'infection des voies respiratoires recevant 600 mg. de déméthychlortétracycline pendant cinq à quinze jours. De rares incidents sont cependant possibles. Parmi les 82 malades de Boger et Gawin, deux présentèrent des nausées pour une posologie quotidienne de 0,5 gr. à 1 gr.

Kanof et Blau notent sur 67 malades traités pour dermatose pustuleuse, deux cas de diarrhées et deux cas de nausée cédant rapidement à l'arrêt de la thérapeutique.

La supériorité de la Mexocine sous le rapport de la tolérance ressort particulièrement des statistiques de Finland, Hirsch et Kunin. Ils remarquèrent une différence notable dans la fréquence des effets secondaires entre deux séries de 80 malades traités respectivement par la déméthylchlortétracycline et la tétracycline : sept seulement des malades soumis à la Mexocine présentèrent des nausées ou une diarrhée plus ou moins fétide, alors que les troubles gastro-intestinaux furent deux fois plus fréquents chez les sujets recevant de la tétracycline.

En résumé, la Mexocine est susceptible de provoquer les mêmes intolérances (notamment nausées, vomissements, diarrhée) que les autres antibiotiques de ce groupe, mais avec une moindre fréquence.

Il importe évidemment, comme au cours de toute antibiothérapie buccale, d'adjoindre, surtout en cas de traitement prolongé, un apport vitaminique complémentaire (vitamines du groupe B) et des préparations à base de ferments lactiques ou de bacillus subtilus.

Personnellement, nous n'avons jamais constaté d'effets secondaires, bien que des fois, dans des cas désespérés, nous ayons forcé intentionnellement la dose thérapeutique.

CONCLUSION

L'expérimentation animale et les essais cliniques que nous avons fait s'accordent parfaitement avec ceux des autres auteurs pour démontrer la très faible toxicité expérimentale et l'excellente tolérance clinique.

La Mexocine apporte dans le domaine de l'antibiothérapie non seulement une efficacité égale à celle de la tétracycline et des meilleurs agents antibactériens, en général, mais aussi le maximum de sécurité dans le maniement de la thérapeutique antiinfectieuse.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

A) AFFECTIONS RESPIRATOIRES

OBSERVATION N° 1

Chien caniche, 4 ans, appartenant à M. C..., route de Blagnac, Toulouse.

Ce chien nous a été présenté le 22 janvier 1962.

Nous notons un abattement très marqué (température 39°5). D'autre part, la respiration est dyspnique, avec une toux sèche, sonore et quinteuse.

L'auscultation révèle des râles en expiration caractéristiques de la trachéo-bronchite.

Traitement : On ordone une friction sinapisée sur la poitrine, un enveloppement chaud et deux comprimés par jour de Mexocine pendant trois jours.

— 25 janvier 1962 : Nous ne constatons qu'une faible variation de température (39°2), la dyspnée persiste. Le chien est encore triste et adynamique. Nous ordonnons donc le même traitement.

— 28 janvier 1962 : Un nouvel examen nous permet de constater l'apparition d'un jetage muco-purulent.

L'état général est stationnaire et nous dicte de continuer le même traitement à la Mexocine.

L'appétit étant nul, nous administrons du sérum glucosé. Des fumigations répétées sont en outre conseillées.

— 1er février 1962 : L'examen du chien nous révèle des changements sensibles, l'animal tousse moins, l'appétit est revenu et la température est de 38°.

Nous continuons donc le même traitement à la Mexocine.

— 3 février 1962 : La température est normale. Le chien est plus gai, plus vif, la toux a disparu. Nous conseillons de continuer le traitement à la Mexocine pendant deux ou trois jours.

OBSERVATION N° 2

Chien caniche, 6 ans, appartenant à M. Ch..., 306, route du Launaguet, Toulouse.

La chienne est malade depuis quinze jours.

Nous notons une sévère atteinte de l'état général (température 40°8), une toux fréquente avortée, un jetage muco-purulent et une respiration dyspéique.

L'auscultation met en évidence des râles sous-crépitants caractéristiques de la bronchite capillaire.

Traitement : On ordonne le 14 mai 1963 deux comprimés de Mexocine et des soins locaux des narines par instillation de muco-sorbate.

— 15 mai 1963 : L'état général est stationnaire, la température est de 39°8, on continue le même traitement.

— 16 mai 1963 : Une légère amélioration est enregistrée ce jour, ce qui nous encourage à continuer le même traitement à la Mexocine.

— 17 mai 1963 : La chienne accuse une nette amélioration, la température est de 38°8. Nous continuons le même traitement pendant trois jours.

— 20 mai 1963 : Nous avons revu une chienne complètement rétablie (température 38°7). Le traitement à la Mexocine est suspendu.

OBSERVATION N° 3

Chien de race commune, 5 ans, appartenant à M. S..., Ecluse Matabiau, Toulouse.

Le premier examen du 22 janvier 1962 nous a permis de faire un diagnostic de poussée de bronchite aiguë sur une bronchite chronique et d'ordonner deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours et une révulsion sinapisée énergique.

— 25 janvier 1962 : L'état général est stationnaire. Le traitement antibiotique est maintenu pendant trois jours.

— 28 janvier 1962 : Les symptômes de la poussée de la bronchite aiguë disparaissent progressivement, mais ceux de la bronchite chronique continuent à évoluer.

Nous avons conseillé au propriétaire un traitement hygiénique à base de toniques généraux arsenicaux et toni-cardiaques.

OBSERVATION N° 4

Chien épagneul breton, 12 ans, appartenant à M. L..., 7, rue Biot, Toulouse.

— 12 janvier 1963 : A l'inspection, l'animal présente une respiration accélérée. Nous notons une toux sèche, sonore. La percussion est normale, à l'auscultation, par contre, on met en évidence une respiration rude. La température est de 40°2.

Le diagnostic de bronchite aiguë étant posé, nous ordonnons : deux comprimés par jour de Mexocine et conseillons également des frictions sinapisées et un enveloppement chaud. La toux est calmée par un sirop à base de codéine.

Ce traitement est établi pour une période de trois jours.

— 15 janvier 1963 : Nous notons une baisse de la température, la respiration se normalise progressivement. Le même traitement à la Mexocine est continué.

— 18 janvier 1963 : Le chien a retrouvé son habitus, sa toux est grasse et tous les symptômes de la bronchite aiguë ont disparu. Nous continuons le même traitement à la Mexocine pendant trois autres jours.

— 21 janvier 1963 : Le chien est parfaitement rétabli, le traitement à la Mexocine est arrêté.

OBSERVATION N° 5

Chien caniche, 14 mois, propriétaire M. R..., rue des Acacias, Toulouse.

19 janvier 1962 : L'animal présente une respiration dyspnéique, on note une toux quinteuse, douloureuse. Un jetage muco-purulent, brunâtre, gêne la respiration. L'animal est maigre et ne s'alimente pas. A l'auscultation, on met en évidence des râles crépitants de pneumonie. La température est de 40°.

Traitement : Nous ordonnons : deux comprimés de Mexocine par jour, des fumigations répétées dans la journée. Instillation de muco-sorbate dans les narines. Injection de sérum glucosé (40 cc.).

— 20 janvier 1962 : L'état général est stationnaire. La température a baissé, nous continuons le même traitement à base de Mexocine et des frictions sinapisées énergiques sur toute la région thoracique.

— 21 janvier 1962 : On note une légère amélioration. Le même traitement antibiotique est continué pendant trois jours.

— 25 janvier 1962 : Nous constatons une nette amélioration, la toux a disparu, le jetage est devenu rare et la respiration est presque normalisée, l'animal s'achemine vers la guérison. Nous conseillons néanmoins de continuer le même traitement pendant trois jours.

— 29 janvier 1962 : L'animal est parfaitement remis et a retrouvé sa gaieté et son habitus normal.

OBSERVATION N° 6

Chienne, 3 ans environ, propriétaire M. D..., Saint-Jean-de-l'Union, Toulouse.

L'animal est malade depuis deux jours à la suite d'un refroidissement. L'examen clinique révèle une inflammation nette des amygdales et une sensibilité de la région de la gorge ; d'autre part, l'animal tient la tête étendue sur l'encolure et est souvent pris d'accès de toux sèche, pénible.

Diagnostic : Angine aiguë.

— 24 janvier 1963 : Nous ordonnons la Mexocine à raison de deux comprimés par jour et ce, pendant trois jours. En même temps, nous conseillons une friction sinapisée énergique sur la région de la gorge.

— 28 janvier 1963 : La chienne est complètement remise. On conseille de prolonger le traitement à la Mexocine pendant trois autres jours.

OBSERVATION N° 7

Chien berger allemand, 10 ans, propriétaire M. M..., 18, rue de la Colombette, Toulouse.

Le chien nous est présenté le 19 janvier 1962 avec une respiration dyspnéique, en expiration surtout. On note une toux voilée, faible ; à l'auscultation, on perçoit des râles muqueux disséminés. La température est de 40°.

Notre diagnostic est simple : bronchite capillaire.

Traitement : On ordonne deux comprimés matin et soir de Mexocine pendant trois jours.

— 24 janvier 1962 : La température a baissé : 39°.

On note une nette amélioration.

On continue le même traitement pendant trois jours à la Mexocine.

— 27 janvier 1962 : La température est de 38°7.

L'état général est satisfaisant.

Le même traitement à la Mexocine pendant deux jours est continué.

— 29 janvier 1962 : Le chien est parfaitement guéri et a retrouvé sa gaieté habituelle. Nous conseillons de continuer le même traitement à la Mexocine pendant deux autres jours et de le suspendre à partir du 1er février 1962.

OBSERVATION N° 8

Chien cocker, 2 ans ; propriétaire, M. B..., 2, rue de la Résine, Toulouse.

L'animal est présenté le 29 janvier 1962 avec une température de 39°6, un abattement marqué et une inappétence depuis 48 heures.

Un examen du sang ne révèle pas de piroplasmes.

Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine par jour pendant deux jours.

— 1er février 1962 : La température est stationnaire. On note un léger mieux et on continue le même traitement pendant trois jours.

— 4 février 1962 : Le chien est plus vif, plus gai, l'expression de la physionomie a beaucoup changé.

La température est de 39°.

Le même traitement à la Mexocine est continué pendant deux autres jours.

— 6 février 1962 : La température est normale (38°6).

Le chien est parfaitement rétabli.

Le traitement à la Mexocine est suspendu.

MALADIES VIRALES

OBSERVATION N° 9

Chien berger allemand, 10 mois ; propriétaire, M^me^ P..., 37, rue Saint-Charles, Toulouse.

L'animal est présenté le 1^er^ février 1962 avec un abatement marqué, la température est de 40°3.

D'autre part, nous avons noté aussi une muqueuse pâle.

L'urine est normale.

Le chien a reçu un traitement à base de terramycine et de pénicilline sans succès.

Un examen de sang ne révèle pas de piroplasmes.

— 1^er^ février 1962 : Nous administrons ce jour deux comprimés de Mexocine, l'animal n'ayant pas mangé, nous injectons également du sérum glucosé par voie sous-cutanée.

— 3 février 1962 : L'état général est à peu près stationnaire.

Nous notons cependant une légère baisse de la température, nous continuons le même traitement.

— 5 février 1962 : La température est de 39°5.
On note une légère amélioration.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine, avec des injections de sérum glucosé.

— 7 février 1962 : La température est stationnaire, mais le chien est plus gai et l'œil est plus vif, l'appétit revient progressivement, le même traitement est continué.

— 9 février 1962 : La température est de 39°2.

L'animal semble parfaitement rétabli.

Nous conseillons cependant au propriétaire de continuer le même traitement pendant deux autres jours.

OBSERVATION N° 10

Chien caniche, 6 ans ; propriétaire, M. C..., route de Launaguet, Toulouse.

La chienne est présentée le 14 mai 1963 avec les symptômes de rhino-amygdalite contagieuse :

— Difficulté du déplacement.

— Conjonctivite,

— Dyspnée respiratoire et bronchite capillaire,

— La température est de 39°5.

Traitement : On ordonne deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours.

Des soins locaux des yeux.

Des soins locaux de la truffe.

Du strychnal B1 injectable (deux ampoules).

— 17 mai 1963 : La chienne est plus attentive à notre appel.

La température est de 38°8.

On continue le même traitement à la Mexocine pendant trois autres jours.

— 20 mai 1963 : La température est normale.

La malade semble parfaitement rétablie.

Nous continuons le même traitement.

— 23 mai 1963 : L'état général est satisfaisant.

La température est de 38°5.

Par précaution, nous conseillons au propriétaire de continuer le traitement à la Mexocine pendant deux jours.

OBSERVATION N° 11

Chien cocker noir, 1 an ; propriétaire, M^me^ P..., Poudrerie, Toulouse.

Le chien nous a été présenté le 4 janvier 1963 avec les symptômes classiques d'une rhino-amygdalite contagieuse :

— Conjonctivite,

— Dyspnée respiratoire,

— et bronchite capillaire,

— La température est de 39°3.

— 5 janvier 1963 : On ordonne deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours.

Une injection sous-conjonctivale de streptomycine.
Des soins locaux de la truffe au muco-sorbate.

— 8 janvier 1963 : La température a baissé (38°8).

Le chien est plus vif à notre appel.

Nous maintenons le même traitement à la Mexocine.

— 11 janvier 1963 : Les symptômes de la bronchite capillaire sont en voie de régression.

L'état général est satisfaisant.

La température est normale.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine pendant trois jours.

— 14 janvier 1963 : La température est normale.
Le chien est parfaitement rétabli.
Le traitement à la Mexocine est suspendu.

OBSERVATION N° 12

Chien setter, 6 ans ; propriéaire, M. G..., 3, rue Alsace-Lorraine, Toulouse.

Le chien ayant déjà fait une pioplasmose, nous fut présenté par le propriétaire, le 22 janvier 1962, avec les symptômes suivants :

— Inappétence,

— Abattement,

— Muqueuses légèrement décolorées,

— Urines peu abondantes, mais normales,

— La température est de 40°.

Un frottis nous permet de constater :

— L'anisocytose,

— Polychromatophilie,

— Pas de piroplasmes.

Devant l'absence de piroplasmes, nous pensons à un début de rhino-amygdalite contagieuse et nous ordonnons : deux comprimés de Mexocine par jour.

— 23 janvier 1962 : L'état général est stationnaire.

La température est de 39°5.

Le même traitement à la Mexocine est continué.

— 24 janvier 1962 : La température est de 39°.

L'œil est plus vif, le chien est moins abattu.

— 25 janvier 1962 : La température est normale (38°5).

Le chien semble parfaitement rétabli.

Nous continuons toujours le même traitement à la Mexocine.

— 27 janvier 1962 : Le chien est complètement rétabli.

Nous arrêtons le traitement à la Mexocine.

OBSERVATION N° 13

Chienne de race commune, 4 ans, appartenant à M. L..., avenue de Gascogne, Castelsarrazin.

Diagnostic : Rhino-amygdalite contagieuse avec un début de conjonctivite, une espiration dyspnéique.

L'auscultation révèle les symptômes de la bronchite capillaire.

Traitement : On ordonne, le 3 janvier 1963, deux comprimés de Mexocine et des soins locaux de la truffe et des yeux.

— 4 janvier 1963 : L'état général est stationnaire.

La température est de 40°.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine, en plus du sérum glucosé pour nourrir la chienne est administré par voie sous-cutanée.

— 5 janvier 1963 : La température est de 39°8.

La chienne commence à s'alimenter.

L'état général est en voie d'amélioration.

On continue le même traitement général à la Mexocine et les soins locaux.

— 6 janvier 1963 : L'état général s'améliore toujours.

La température est de 39°2.

On continue le même traitement.

— 7 janvier 1963 : L'état général est stationnaire.

La température est de 39°.

Le même traitement à la Mexocine est continué.

— 8 janvier 1963 : Nous notons ce jour une apparition brutale de crises épileptiformes. La chienne est aveugle.

Devant cette aggravation, le propriétaire ordonne une sacrification de convenance.

L'autopsie est pratiquée le jour même et nous permet de voir des lésions de :

— Pneumonie au stade de l'hépatisation ;

— Une congestion pasive du foie et de la rate ;

— Emphysème pulmonaire locale.

Rien d'anormal du point de vue macroscopique au niveau du cerveau et du cervelet.

OBSERVATION N° 14

Chien berger allemand, 9 ans ; propriétaire, M. E..., Martres-Tolosane.

Diagnostic : Rhino-amygdalite contagieuse :

Température 40°,

Iinappétence,

Légère parésie du train postérieur,

Constipation,

Conjonctivite.

— 3 janvier 1963 : On ordonne deux comprimés de Mexocine par jour.

Des soins locaux de la truffe et des yeux.

Du strychnal B1 injectable.

— 4 janvier 1963 : La température est de 39°7.

L'état général est stationnaire.

On continue le même traitement à la Mexocine.

— 5 janvier 1963 : L'état général est stationnaire.

La température est de 39°1.

Le même traitement à la Mexocine est continué.

— 6 janvier 1963 : Nous notons une légère baisse de la température et nous continuons le même traitement.

— 7 janvier 1963 : La température est stationnaire (39°1).

Nous continuons le même traitement antibiotique pendant trois jours.

— 10 janvier 1963 : Après une nette amélioration les 8 et 9, nous assistons, le 10, à une aggravation de l'état général : une hypothermie s'installe, 37°.

Les phénomènes de parésie s'accentuent. Le propriétaire ordonne une sacrification de convenance.

L'autopsie n'est pas possible, le propriétaire ayant repris le cadavre.

OBSERVATION N° 15

Chien caniche noir, 20 mois, appartenant à M^me^ S..., Poudrerie Nationale, Toulouse.

Ce chien traîne sa maladie depuis une semaine.

Il nous est présenté le 4 janvier 1963.

Nous notons une température 40°5.

Un début de conjonctivite.

Et une dyspnée respiratoire.

L'auscultation révèle ausi un début de bronchite capillaire.

Notre diagnostic est simple : Rhino-amygdalite contagieuse.

Traitement : Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours.

En plus, nous faisons une injection sous-conjonctivale de streptomycine.

— 7 janvier 1963 : La température a baissé progressivement pendant les trois jours de traitement.

Nous continuons alors le même traitement antibiotique pendant trois autres jours.

— 10 janvier 1963 : Nous notons une baisse de la température (38°2) ; l'état général est en voie d'amélioration.

Le chien est plus gai, mange normalement, mais un léger écoulement nasal gêne la respiration.

Le même traitement à la Mexocine est continué.

Un traitement local qui consiste à nettoyer la truffe avec du muco-sorbate est institué.

Bien entendu, nous continuons els injections sous-cutanées conjonctivales de streptomycine.

— 14 janvier 1963 : Le chien est plus en forme.

Les yeux sont moins sales, ainsi que la truffe.

Les symptômes de la bronchite capillaire ont disparu.

La température est normale, le même traitement est continué.

— 15 janvier 1963 : L'état général est satisfaisant, nous continuons le même traitement à la Mexocine pendant trois jours.

— 20 janvier 1963 : Le chien est parfaitement rétabli.

Nous arrêtons le traitement à la Mexocine.

OBSERVATION N° 16

Chien setter, 10 mois, appartenant à M. G..., Blagnac.

Diagnostic : Maladie du jeune âge.

Le jeune chien nous est présenté le 29 janvier 1962.

Nous notons des myoclonies, une dyspnée importante et une toux grasse.

La température est de 40°5, le chien est constamment couché.

Traitement : Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine par jour.

Nous pratiquons une injection de sérum glucosé pour nourrir le chien.

En même temps, nous injectons du strchnal B1 pour lutter contre les phénomènes de parésie.

— 30 janvier 1962 : La température a légèrement baissé (39°5).

L'état général est stationnaire.

— 31 janvier 1962 : L'état général est en voie d'amélioration.

La température est stationnaire.

Nous continuons le même traitement.

— 1er février 1962 : Nous notons un mieux sensible.

Le chien se relève et marche en titubant.

La température est de 39°6.

Le même traitement antibiotique est continué.

— 2 février 1962 : Nous remarquons une chute brutale de la température (37°5).

Le chien est de nouveau en décubitus continu, il ne peut plus effectuer le moindre mouvement.

Devant cette aggravation de l'état général, le propriétaire ordonne une sacrification de convenance.

L'autopsie n'a pu être faite, le propriétaire ayant repris le cadavre.

OBSERVATION N° 17

Chien épagneul breton, 12 mois ; propriétaire, M. B..., 37, rue Stalingrad, Toulouse.

Diagnostic : Maladie du jeune âge.

Le chien est présenté le 21 février 1962.

Il est abattu, sa température est de 40°.

D'autre part, on note une toux grasse du jetage et la respiration est très rude.

On ordonne une friction sinapisée de la région thoracique et deux comprimés de Mexocine par jour.

— 25 janvier 1962 : La température est de 39°6.

L'état général semble stationnaire.

Nous continuons le même traitement antibiotique pendant deux jours.

— 27 janvier 1962 : La température a baissé.

L'état général semble en voie d'amélioration, car le chien est moins abattu.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine.

— 30 janvier 1962 : L'état général est satisfaisant.

La température est normale (38°5).

La toux a disparu.

Le même traitement antibiotique est continué.

— 3 février 1962 : Le chien est parfaitement rétabli.

Il mange normalement et il ne tousse plus.

Le même traitement, néanmoins, est continué pendant deux jours.

OBSERVATION N° 18

Chien de race commune, 1 an ; propriétaire, M. D..., 2, impasse l'Aunis, Toulouse.

L'animal traîne sa maladie depuis une semaine.

Il fut présenté le 20 janvier 1962 avec des symptômes de rhino-amygdalite contagieuse, à savoir :

— Une température de 39°9,

— Une légère difficulté du déplacement,

— Une conjonctivite,

— Une dyspnée respiratoire,

— Et une bronchite capillaire.

On ordonne deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours.

Nous conseillons, bien entendu, de tenir l'animal au chaud, nous prescrivons également des soins locaux des yeux et de la truffe.

— 23 janvier 1962 : La température accuse une baisse sensible, le chien cherche à manger.

On continue le même traitement général et local.

— 25 janvier 1962 : L'état général est en nette amélioration.

La toux a disparu.

La légère parésie du train postérieur est traitée au strychnal B1.

Nous continuons le même traitement général à la Mexocine pendant deux jours.

— 27 janvier 1962 : L'état général est satisfaisant.

L'animal est rétabli.

Nous continuons pendant deux autres jours le même traitement.

OBSERVATION N° 19

Chien setter anglais, 7 mois ; propriétaire, M. D..., 28, rue des Marchands, Toulouse.

Le chien est présenté pour abattement marqué.

Sa température est de 39°8 et refuse toute nourriture.

Un examen du sang ne révèle pas de piroplasmes.

— 22 janvier 1962 : Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine pendant trois jours.

— 25 janvier 1962 : Le chien est plus vif.

Sa température est de 38°8.

Nous continuons le même traitement.

— 27 janvier 1962 : La température est de 38°4.

Le chien est plus en forme.

Il est nettement plus gai, car moins abattu.

On continue le même traitement antibiotique.

— 29 janvier 1962 : Le chien est parfaitement rétabli.

Nous continuons pendant deux autres jours le traitement à la Mexocine.

OBSERVATIONS RECUEILLIES AU COURS DE NOS REMPLACEMENTS

OBSERVATION N° 20

Chien berger, 4 ans $\frac{1}{2}$, appartenant à M. C..., Neuvéglise (Cantal).

Diagnostic : Entérite.

— 19 janvier 1964 : Le chien vomit souvent, refuse de manger et cherche par contre à boire.

Nous avons noté une diarrhée.

La température est de 38°9.

Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine.

— 20 janvier 1964 : L'état général est stationnaire.

La température est de 38°5.

Même traitement à la Mexocine.

— 21 janvier 1964 : Le même état général persiste.

Nous continuons le même traitement.

— 22 janvier 1964 : Nous notons une nette amélioration.

La diarrhée commence à disparaître.

L'appétit est capricieux encore.

Les vomissements ont disparu.

— 23 janvier 1964 : L'appétit est normal.

L'état général est satisfaisant.

— 24 janvier 1964 : L'animal est parfaitement guéri.

Le traitement est suspendu.

OBSERVATION N° 21

Chien épagneul breton, 8 mois ; propriétaire, M. B..., Chaudes-Aigues (Cantal).

Le chien nous est présenté le 14 février 1964 pour symptômes fébriles.

Nous notons à l'auscultation une début de bronchite capillaire, à savoir :

— Une respiration dyspnéique,

— Une toux faible voilée,

— Des râles muqueux disséminés.

Traitement : Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine par jour et des frictions sinapisées sur la région thoracique.

Ce traitement est étalé sur une période de quatre jours.

— 18 février 1964 : La toux commence à régresser.

La respiration se normalise.

La température est de 39°5.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine.

— 21 février 1964 : Le chien est en voie de guérison.

Sa température est normale.

La toux a pratiquement disparu.

Nous continuons le même traitement à la Mexocine pendant trois jours.

— 24 février 1964 : Après six jours d'évolution, tous les symptômes de la bronchite capillaire ont disparu.

Nous avons revu un chien parfaitement rétabli.

Nous conseillons néanmoins au propriétaire de continuer le traitement à la Mexocine pendant deux jours encore et d'arrêter toute médication à partir du 26 février 1964.

OBSERVATION N° 22

Chien caniche, 7 ans, appartenant à M. S..., Neuvéglise (Cantal),

Le chien nous est présenté le 10 février 1964 pour gastro-entérite.

Au premier examen, nous avons constaté une diarrhée abondante, une douleur à la palpation de l'abdomen et une soif ardente.

La température est de 39°.

Traitement : Nous ordonnons deux comprimés de Mexocine par jour pendant trois jours, en même temps une injection de sérum glucosé est faite pour lutter contre l'adynamie due aux effets de la diarrhée.

— 14 février 1964 : Nous notons une amélioration sensible de l'état général.

Le même traitement à la Mexocine est continué.

— 17 février 1964 : La diarrhée a complètement disparu.

L'appétit est capricieux encore.

Les vomissements sont de plus en plus rares.

Nous continuons le même traitement pendant deux autres jours.

— 19 février 1964 : Le chien est parfaitement rétabli.

Le traitement antibiotique est suspendu.

OBSERVATIONS RECUEILLIES PAR LE DOCTEUR PIERRE BERTEAU ET PUBLIEES DANS LES REVUES « *MEDICALES NORMANDES* »

OBSERVATION N° 23

M. C..., 52 ans.

« Entré dans le service pour syndrome fébrile à rechute, les rechutes étant avant l'hospitalisation de fréquence rapprochée, une dizaine de jours au maximum.

« Sa profession de boucher jointe à la notion d'hépato-plénomégalie discrète nous fait évoquer le diagnostic de brucellose. Celui-ci est confirmé par : séro-diagnostic de Wright ; l'existence de brucella mélitensis dans les hémocultures.

« Nous prescrivons au sixième jour la Mexocine à la dose de 600 mg. prodie, la température chute et le malade se maintient apyrétique en delà de la durée à partir de laquelle une rechute aurait dû avoir lieu. Nous n'avons noté qu'une discrète monté fébrile de cinq jours avec maximum de 37°6 le soir du troisième jour.

« Aucun incident thérapeutique ni clinique, ni sanguin, en particulier pas d'accentuation de la leucopénie. »

OBSERVATION N° 24

Mme Le M..., 62 ans.

« Pneumopathie aiguë, avec expectoration muco-purulente dont l'examen cyto-bactériologique permet de préciser la présence de streptocoques et de bacille G du groupe des colyformes.

« L'institution du traitement à la Mexocine amène la défervescence thermique progressive, sans reprise à l'arrêt du traitement. »

OBSERVATION N° 25

M. V..., 33 ans.

« Asthme infecté en traitement de désensibilisation, une nouvelle poussée infectieuse permet d'identifier dans l'expectoration un entérocoque et un bacille G du groupe des coliformes.

« Différents essais antérieurs d'antibiothérapie ayant été inefficaces, on institue un traitement par le Mexocine.

« On assiste à une amélioration nette du syndrome infectieux et à une nette diminution de la fréquence des crises dyspnéiques. »

CONCLUSIONS

L'emploi de la Mexocine marque un réel progrès sur les autres antibiotiques du groupe des tétracyclines. En effet :

1. Son activité quantitativement plus importante à l'égard d'un grand nombre de germes sensibles aux tétracyclines, lui confère une efficacité thérapeutique au moins équivalente pour une posologie nettement plus faible et par conséquent compatible avec une meilleure tolérance.

2. Sa grande sensibilité physico-chimique jointe à la faiblesse et à la lenteur de son excrétion rénale, conditionnent le maintien d'une concentration importante d'antibiotique dans la circulation sanguine pendant plus de douze heures.

Au total, il semble que nous possédons avec la déméthylchlortétracycline un nouvel antibiotique très intéressant. Dans l'état actuel de l'expérimentation clinique et sur la base des faits et observations que nous avons rapportés tout au long de cette hèse, ce nouvel antibiotique nous paraît actif sur la majorité des germes rencontrés et est apte à lui seul à maîtriser un grand nombre d'affections fréquemment observées, telles :

— Pneumopathies aiguës banales ;

— Infections rhino-pharyngées et amygdaliennes ;

— Infections trachéo-bronchiques ;

— Infections gastro-intestinales ;

— Sur infections microbiennes des affections virales.

La Mexocine n'a aucun action sur les ultravirus, mais dans ces maladies virales, si le diagnostic a été fait précocement, il peut servir de couverture contre les différents germes de sortie ou empêcher les premiers effets de ces derniers.

Il reste évidemment à en étendre la prescription.

A notre avis, l'emploi en médecine vétérinaire de ce nouvel antibiotique se heurtera à une difficulté majeure, car il ne faut pas oublier que notre médecine est avant tout une médecine économique...

Vu :
Le Professeur de l'Ecole

E. DARRASPEN.

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,

P. PONS.

Vu :
Le Président de la Thèse,

ANDRIEU.

Vu :
Le Doyen,

LAZORTHE.

N° 715
Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 5 Mai 1964.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

BOGER W.P. et GAVIN J.J. — Déméthylchlortétracyline : Sérum, concentration studies and cerebro-spinal fluid. — *Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 393.

CHAVEZ Max G. — Thérapeutic evaluation of déméthylchlortétracycline in human brucellose. — *Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 429.

DUGGAR B.M. — Auréomycin. — Aproduct of the continuing research for new antibiotics.

DUKE C.J., KATZ S. et DONOHOE R.F. — Déméthylchlortétracycline in the treatmen of pneumonia. — *Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 417.

FINLAND M., HIRSCH H.A., KUNIN C.M. — Observations on déméthylchlortétracycline. — *Antibiotics Annual*, 1950-1960, p. 375.

FUJII R., ICHIASCHI H., MINAMITANI M. KONNO M. et ISHIBASHI T. — Clinical results with déméthylchlortétracycline in pédiatrics in Japan and comparative studies with other tétracyclines. — *Antibiotics Annual*, 1959-1960, p. 433.

GARROD L.P. et WATERWORTH M. — The relative mérits of the four tétracycline.

HRSCH H.A. et FINLAND M. — Comparative activity of four tétracyclines analogues against pathogèn bactéria *in vitro* Amer H. Med. Sc,

NANOF N.B. et BLAUS. — Oral déméthychlortétracycline in the treatment of pustular dermatoses.

KUNIN C.M., FINLAND M. — The distribution and exérétion of four tétracycline analogues in normal men.

MAC CORMICK JRD., HIRSCH, JENSEN ER. — A new family of antibiotics the déméthylchlortétracycline.

MORRIS W.E. — Photosensitivity due to tétracycline nerivative J A M.A. — 12 cars 1960. — Vol. 172, nos 11, 12111155.

OLARTE J. — The in vitro determination of the sensitivity of sligella, salmonella and enteropathogènes E. coli Strains to déméthylchlortétracycline and tétracycline.

PERRY D.M. et KIRBY W.M. — Déméthylchlortétracycline. A clinical and laboratory approisal.

ROBERTS M.S., SENECA H., LATTIMER J.K., PEER P. — Déméthylchlortétracycline in genito crinary infection.

PIERRE BERTEAU. — « *Revue Médicale Normande* », Intérêt d'un nouvel antibiotique : la déméthylchlortétracycline.

ROSS S., PUIG J.R., ZAREMBA E.A. — Absorption of déméthylchlortétracycline in children some preliminary observations.

SASLAW S. — Déméthylchlortétracycline phototoxicity : Report of a case. — New England J. Med. Vol. 264, p. 1.301.

SWEENEY W.M., HARDY S.M., DORNBUSH A.C. et RUEGSEGGER J.M. — Déméthylchlortétracycline ; a clinical comparaison ofba new antibiotic compound with chlortétracycline and tétracycline. — Antibiotics and chemotherapy, 9, 13 janvier 1959.

VINERD J. et HOGAN J. — Clinical and laboratory evoluation of déméthychlortétracycline.

WEBB J.S., BROSCHARD R.W., COSULICH D.B. — Déméthylchlortétracycline. Structure studies Jl. Am. chem. Soc.

Table des Matières

PAGES

Introduction 9

Chapitre premier. — Métabolisme de la Mexocine 13

Propriétés physico-chimiques 15

1. Technique de dosage de la déméthylchlortétracycline 16

2. Etude pharmacologique 17

Chapitre deuxième. — Activité anti-bactérienne de la Mexocine 25

A) Infections bactériennes en général 30

B) Action de la Mexocine sur les infections respiratoires 31

C) Maladies virales et piroplasmose 32

Chapitre troisième. — Posologie, voie d'administration, toxicité 37

1. Posologie 37

2. Voie d'administration et présentation .. 38

3. Tolérance, toxicité 38

Chapitre quatrième. — Observations 41

Conclusion 77

Bibliographie 81